23483 d. 19

Lane Medical Library

Ueber die Wirkung des Phesins als Antipyreticum.

Inaugural-Dissertation,

welche zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 10. März 1903

nebst den beigefügten Thesen

öffentlich verteidigen wird

der Verfasser

Balu Balewski
aus Trojan (Bulgarien).

Opponenten:

Herr cand. med. Fuss,
Herr cand. med. Dotschkoff,
Herr cand. med. Iwanoff.

Berlin 1903.
Druck von L. Schumacher.

Referent: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. **Senator.**

Seinem lieben Bruder Wassil

in Dankbarkeit

gewidmet.

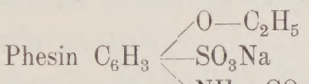
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154013_0123

Das Phesin ist ein ganz neues Mittel, welches erst seit 1897 bekannt geworden ist. Es war die Firma Hoffmann-La Roche u. Co. in Basel, welche das Phesin durch Sulfunierung des Phenacetins erzeugt und dem pharmakologischen Institut der Universität zu Budapest zur eingehenden pharmakologisch-toxischen Untersuchung überwiesen hat.

Das Phesin ist ein bräunliches, in Wasser leicht lösliches Pulver von salzigem, leicht ätzendem Geschmack.

Die chemische Formel ist folgende:



Das Studium des erwähnten Stoffes haben Zóltan v. Vamossy und Béla Fenyvessy übernommen. Sie verfolgten den Zweck, festzustellen, inwiefern das Phesin dem Phenacetin ähnlich ist, bezüglich seiner arzeneilichen, insbesondere seiner antipyretischen Wirkung, andererseits aber auch seine toxischen Eigenschaften zu erforschen.

Im August desselben Jahres teilten Zóltan v. Vamossy und Béla Fenyvessy[1]) ihre tierexperimentellen Untersuchungen mit und zeigten, dass das Phesin im Vergleich zum Phenacetin so gut wie unschädlich ist. 1,0 g Phenacetin tötete ein gesundes, 703 g schweres Kaninchen innerhalb 1 Stunde und 16 Minuten unter Erscheinungen wie Dyspnoe, Cyanose, Herzschwäche und subnormale Temperatur, dagegen riefen 2—3 g Phesin bei gleich schweren Kaninchen keine nennenswerthen Erscheinungen hervor. Erst nach Anwendung von 4 g bewirkte das Phesin schwächere, der Phenacetinvergiftung aber ähnliche Erscheinungen, die aber bald vorübergingen; auch auf seine antipyretische Wirkung haben sie das Phesin geprüft: es setzt die Temperatur der durch Einimpfung von Kulturen des Bacterium coli communis in Fieberzustand versetzten Kaninchen rasch herab. Die Herabsetzung der Temperatur tritt sehr schnell ein, lässt aber auch ebenso schnell nach.

Die beiden oben angeführten Herren fassen ihre Ansichten über die Wirkung des Phesins wie folgt zusammen:

1. In Bezug auf die toxischen Wirkungen ist die Dose des Phesins 5 mal grösser als diejenigen des Phenacetins.
2. Das Phesin besitzt eine energische antipyretische Wirkung, infolgedessen es sein

---

1) Zóltan v. Vamossy und B. Fenyvessy, Therapeutisches Monatsheft vom August 1897: „Ueber Phesin und Cosaprin".

Grundpräparat — das Phenacetin — gut vertreten kann.

Ihrer Meinung nach sind seine Vorzüge dem Phenacetin gegenüber folgende:

1. dass das Phesin in Wasser leicht löslich ist, was nicht nur seine Verordnung in Solutionen ermöglicht, sondern auch die Anwendung als subkutane Injektion zulässt;
2. dass seine Wirkung sehr rasch eintritt;
3. dass es im Vergleich mit dem Phenacetin unschädlich ist.

Unvorteilhaft ist höchstens die kurze Dauer der Wirkung, jedoch mag dies durch successive Verabreichung kleinerer Dosen vermieden werden können.

Etwas später wandte Galiner[1]) das Phesin bei einer Reihe von Influenzakranken an und fand, dass nach dem Gebrauch von stündlich 0,5 g Phesin die Temperatur innerhalb 4 Stunden zur normalen herabsank und dass die nervösen Erscheinungen bei der Influenza günstig beeinflusst wurden, so dass sich der subjektive Befund der Kranken ziemlich besserte.

Im Oktober des Jahres 1898 veröffentlichten Lentz und Tendler[2]) ihre Beobachtungen über das Phesin und teilten uns aus dem städtischen Krankenhause in Moabit

---

1) Galiner, Aerztliche Rundschau. 1898. No. 16. „Ueber Phesin und Cosaprin bei Influenza".

2) Lentz und Tendlau, Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 40. S. 881. „Ueber Phesin und Cosaprin".

zu Berlin mit, dass sie das Phesin bei einigen Patienten, die an verschiedenen Krankheiten litten, teils als temperaturherabsetzendes, teils als schmerzstillendes Mittel erprobt haben. Sie gaben das Phesin per os, mit oder ohne Oblaten, sowie auch subkutan. Per os haben die Patienten es ohne grossen Widerwillen genommen, dagegen hat die subkutane Injektion so intensive Schmerzen verursacht, dass sie von dieser Art Anwendung absehen mussten. An der Injektionsstelle bildete sich eine ziemlich heftige Infiltration, die aber nach einiger Zeit wieder heilte.

Inbezug auf die antipyretische Wirkung des Phesins haben sie nie eine Herabsetzung der Temperatur um mehr als 0,5° gesehen, trotzdem sie auch grössere Dosen, 2—3 g, gegeben haben. Die Temperatur ging entweder nur um einige Zehntel eines Grades herab, hielt sich auf der Höhe, auf der sie stand, oder sie stieg sogar. Etwas günstigere Resultate sahen sie bei Kopfschmerzen, und sie behaupten, dass das Phesin sein Grundpräparat — Phenacetin — weder in seiner antipyretischen noch in seiner anodynen Wirkung ersetzen kann. Sie meinen, dass das Phenacetin durch die Sulfonierung mit seiner giftigen Eigenschaft auch seine therapeutische Wirksamkeit verloren hat.

Rosen[1]) hat das Phesin ungefähr in 50 Fällen angewendet und fand, dass es stets gut vertragen wurde, trotzdem, dass manche Patienten an Magen- und Darmstörungen litten. Nur eine Nebenwirkung sah er, und

1) Rosen, Therapeutische Monatshefte 1899 März, S. 156: Ueber Phesin und Cosaprin.

zwar: Starke Schweisssekretion bei Anwendung von grösseren Dosen (5—6 g pro die). In bezug auf die antipyretische Wirkung des Präparats auf den Menschen in mässigen Dosen, fand er sie nicht bedeutend; doch meint er, dass es möglich wäre, durch Anwendung noch grösserer Dosen die gewünschte antipyretische Wirkung zu erzielen. Bedeutend bessere Erfolge sah er bei der Anwendung des Phesins bei Influenza und Muskelrheumatismus. Seiner Meinung nach ist das Phesin ebenso wirksam wie das Phenacetin und kann dasselbe gut ersetzen.

Durch die Güte des Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Senator, Direktor der III. med. Klinik im Königl. Charité-Krankenhause zu Berlin, wurde ich in die Lage gesetzt, das Phesin an einer Reihe von Kranken zu erproben. Meine Versuche haben hauptsächlich den Zweck gehabt, festzustellen, in wiefern das Phesin als Antipyretikum wirksam ist. Ich gab das Präparat per os, mit und ohne Oblaten. Ohne Oblaten wurde es aber von manchen Kranken, welche an Neigung zu Uebelkeit litten, nicht gut vertragen, weshalb ich von dieser Art Anwendung später abgesehen habe. Eine nennenswerte Nebenwirkung des Phesins ausser starker Schweisssekretion, habe ich nicht wahrgenommen, nur eine Patientin klagte über Brennen im Magen.

Ich möchte einige von meinen Beobachtungen über den Verlauf der Temperatur anführen, welche ich teils bei der Anwendung von Phesin, teils zur Kontrolle ohne Anwendung des genannten Präparats gemacht habe.

I. Fall.

27. 6. 02.

Giese, 24 Jahre alt. — Phthisis pulmonum.

10^{45} Uhr	vorm.	Temp.	37,7 ° C.	0,5 Phesin.
11^{15} „	„	„	37,5 ° „	—
12^{30} „	mittags	„	37,5 ° „	—
1^{15} „	nachm.	„	37,7 ° „	
2^{15} „	„	„	38,0 ° „	

28. 6. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00} Uhr	vorm.	Temp.	38,3 ° C.
12^{00} „	mittags	„	38,2 ° „
4^{00} „	nachm.	„	38,0 ° „
8^{00} „	abends	„	37,7 ° „

29. 6. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00} Uhr	vorm.	Temp.	37,8 ° C.
12^{00} „	mittags	„	38,6 ° „
4^{00} „	nachm.	„	38,7 ° „
8^{00} „	abends	„	38,9 ° „

II. Fall.

30. 6. 02.

Giese, 24 Jahre alt. — Phthisis pulmonum.

10 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	38,3 ^{0} C.	0,5 Phesin
10 ^{30}	„	„	37,8 ^{0} „	
11 ^{00}	„	„	38,0 ^{0} „	–
11 ^{45}	„	„	38,1 ^{0} „	0,5 Phesin
12 ^{15}	„ mittags	„	37,6 ^{0} „	–
1 ^{00}	„ nachm.	„	38,1 ^{0} „	—
2 ^{00}	„	„	38,8 ^{0} „	—

1. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	37,5 ^{0} C.
12 ^{00}	„ mittags	„	38,6 ^{0} „
4 ^{00}	„ nachm.	„	38,4 ^{0} „
8 ^{00}	„ abends	„	38,3 ^{0} „

2. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	37,7 ^{0} C.
12 ^{00}	„ mittags	„	38,2 ^{0} „
4 ^{00}	„ nachm.	„	38,0 ^{0} „
8 ^{00}	„ abends	„	38,0 ^{0} „

III. Fall.

1. 7. 02.

Kossin, 19 Jahre alt. — Phthisis pulmonum.

10 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	38,9 ^{0} C.	1,0 Phesin
10 ^{30}	„ „	„	38,7 ^{0} „	—
11 ^{00}	„ „	„	38,8 ^{0} „	—
11 ^{30}	„ „	„	38,9 ^{0} „	0,5 Phesin
12 ^{00}	„ mittags	„	38,4 ^{0} „	—
12 ^{45}	„ nachm.	„	38,6 ^{0} „	—
2 ^{00}	„ „	„	38,8 ^{0} „	—

Die Patientin konnte das Phesin nur schlecht vertragen, sie klagte über Brennen im Magen.

2. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	38,1 ^{0} C.
12 ^{00}	„ mittags	„	37,8 ^{0} „
4 ^{00}	„ nachm.	„	37,6 ^{0} „
8 ^{00}	„ abends	„	37,2 ^{0} „

3. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 ^{00}	Uhr vorm.	Temp.	37,4 ^{0} C.
12 ^{00}	„ mittags	„	37,3 ^{0} „
4 ^{00}	„ nachm.	„	37,3 ^{0} „
8 ^{00}	„ abends	„	37,4 ^{0} „

IV. Fall.

1. 7. 02.

Voigt, 22 Jahre alt. — Phthisis pulmonum.

10^{15}	Uhr vorm.	Temp.	37,8° C.	0,5 Phesin
10^{30}	„ „	„	37,5° „	—
11^{00}	„ „	„	37,5° „	0,5 Phesin
11^{30}	„ „	„	37,3° „	—
12^{15}	„ mittags	„	37,3° „	—
1^{15}	„ nachm.	„	37,3° „	—

Einige Zeit nach dem Gebrauche des Pulvers trat eine starke Schweisssecretion ein.

2. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00}	Uhr vorm.	Temp.	36,3° C.
12^{00}	„ mittags	„	37,1° „
4^{00}	„ nachm.	„	37,3° „
8^{00}	„ abends	„	37,4° „

V. Fall.

2. 7. 02.

Berger, 54 Jahre alt. Phthisis pulmonum.

6 15	Uhr	vorm.	Temp.	39,0° C.	1,0 Phesin
6 45	„	„	„	38,4° „	—
7 15	„	„	„	38,5° „	—
8 00	„	„	„	38,7° „	0,5 Phesin
8 45	„	„	„	38,5° „	—
10 00	„	„	„	38,5° „	—
11 00	„	„	„	39,0° „	—

Der Patient konnte das Phesin nur schlecht vertragen; kurz nach dem desselben trat starke Schweisssecretion ein.

3. 7. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp.	38,2° C.
12 00	„	mittags	„	38,1° „
4 00	„	nachm.	„	37,5° „
8 00	„	abends	„	37,0° „

4. 7. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp.	37,5° C.
12 00	„	mittags	„	37,2° „
4 00	„	nachm.	„	37,0° „
8 00	„	abends	„	37,0° „

VI. Fall.

3. 7. 02.

Giese, 24 Jahre alt. Phthisis pulmonum.

10^{15}	Uhr	vorm.	Temp.	38,2° C.	0,5 Phesin
10^{30}	„	„	„	38,4° „	—
11^{00}	„	„	„	38,4° „	—
11^{45}	„	„	„	38,5° „	0,5 Phesin
12^{15}	„	mittags	„	38,4° „	—
1^{00}	„	nachm.	„	38,5° „	—
2^{00}	„	„	„	38,5° „	—

4. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

9^{00}	Uhr	vorm.	Temp.	37,7° C.
12^{00}	„	mittags	„	38,4° „
4^{00}	„	nachm.	„	38,0° „
8^{00}	„	abends	„	37,7° „

VII. Fall.

3. 7. 02.

Voigt, 22 Jahre alt. Phthisis.

10^{20}	Uhr	vorm.	Temp.	37,8° C.	0,5 Phesin
10^{50}	„	„	„	37,6° „	
11^{20}	„	„	„	37,6° „	—
12^{00}	„	mittags	„	37,8° „	0,5 Phesin
12^{30}	„	„	„	37,5° „	—
1^{15}	„	nachm.	„	37,3° „	—
2^{00}	„	„	„	37,3° „	—

4. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00}	Uhr	vorm.	Temp.	36,0° C.
12^{00}	„	mittags	„	36,2° „
4^{00}	„	nachm.	„	36,4° „
8^{00}	„	abends	„	36,2° „

5. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00}	Uhr	vorm.	Temp.	36,6° C.
12^{00}	„	mittags	„	37,3° „
4^{00}	„	nachm.	„	37,2° „
8^{00}	„	abends	„	37,0° „

6. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8^{00}	Uhr	vorm.	Temp.	36,0° C.
12^{00}	„	mittags	„	37,7° „
4^{00}	„	nachm.	„	37,5° „
8^{00}	8	abends	„	37,4° „

VIII. Fall. 5. 7. 92.

Giese, 24 Jahre alt. Phthisis pulmonum.

10 10	Uhr	vorm.	Temp.	38,6° C.	1,0 Phesin
10 30	„	„	„	38,7° „	—
11 00	„	„	„	38,7° „	—
11 [illegible]	„	„	„	38,8° „	0,5 Phesin
12 15	„	mittags	„	39,0° „	—
1 00	„	nachm.	„	39,1° „	—
1 45	„	„	„	39,2° „	—

6. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp.	38,1° C.
12 00	„	mittags	„	38,4° „
4 00	„	nachm.	„	38,3° „
8 00	„	abends	„	38,0° „

7. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp.	37,8° C.
12 00	„	mittags	„	38,1° „
4 00	„	nachm.	„	38,4° „
8 00	„	abends	„	38,9° „

8. 7. 02.

Dieselbe Patientin ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp.	37,9° C.
12 00	„	mittags	„	38,6° „
4 00	„	nachm,	„	38,3° „
8 00	„	abends	„	38,2° „

IX. Fall.

8. 8. 02.

Nyerröd, 27 Jahre alt, Phthisis pulmonum.

11 30	Uhr	vorm.	Temp. 38,8° C.	1,0 Phesin
12 10	„	mittags	„ 39,0° „	—
12 30	„	„	„ 39,0° „	1,0
1 15	„	nachm.	„ 39,5° „	—
2 00	„	„	„ 39,8° „	—
3 15	„	„	„ 40,0° „	—

9. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8 00	Uhr	morg.	Temp. 39,2° C.	
12 00	„	mittags	„ 39,4° „	
4 00	„	nachm.	„ 39,8° „	
8 00	„	abends	„ 40,3° „	

10. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp. 37,8° C.	
12 00	„	mittags	„ 38,1° „	
4 00	„	nachm.	„ 37,2° „	
8 00	„	abends	„ 39,6° „	

11. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8 00	Uhr	vorm.	Temp. 38,3° C.	
12 00	„	mittags	„ 38,5° „	
4 00	„	nachm.	„ 39,1° „	
8 00	„	abends	„ 38,3° „	

X. Fall.

15. 8. 02.

Nyerröd, 27 Jahre alt, Phthisis pulmonum.

3^{30}	Uhr vorm.	Temp.	38,1° C.	1,0 Phesin
4^{00}	„ „	„	38,4° „	—
4^{30}	„ „	„	38,4° „	—
5^{15}	„ „	„	38,6° „	0,5
6^{00}	„ „	„	38,8° „	—
8^{00}	„ „	„	38,9° „	—

16. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8^{00}	Uhr vorm.	Temp.	37,3° C.	
12^{00}	„ mittags	„	36,5° „	
4^{00}	„ nachm.	„	37,4° „	
8^{00}	„ abends	„	38,5° „	

17. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8^{00}	Uhr vorm.	Temp.	37,3° C.	
12^{00}	„ mittags	„	37,1 „	
4^{00}	„ nachm.	„	37,4° „	
8^{00}	„ abends	„	38,1 „	

18. 8. 02.

Derselbe Patient ohne Phesin.

8^{00}	Uhr vorm.	Temp.	36,8° C.	
12^{00}	„ mittags	„	36,5° „	
4^{00}	„ nachm.	„	37,6° „	
8^{00}	„ abends	„	37,4° „	

XI. Fall.

11. 2. 03.

Herrndorf, 20 Jahre alt. Rheumarthritis acuta.

10 ^{30}	Uhr	vorm.	Temp. 38,6° C.	1,0 Phesin.
10 ^{30}	„	„	„ 38,5° „	—
11 ^{30}	„	„	„ 38,6° „	—
12 ^{00}	„	mittags	„ 38,7° „	1,0
12 ^{45}	„	nachm.	„ 38,5° „	—
1 ^{45}	„	„	„ 38,4° „	—

12. 2. 03.

Derselbe Patient ohne Phesin.

Morgens Temp. 38,3° C.
[illegible]
Abends „ 39,0° „

13. 2. 03.

Derselbe Patient ohne Phesin.

Morgens Temp. 38,0° C.
Mittags „ 38,2° „
Abends „ 38,3° „

14. 2. 03.

Derselbe Patient ohne Phesin.

Morgens Temp. 37,6° C.
Mittags „ 38,0° „
Abends „ 38,4° „

Werfen wir einen Blick auf die von mir angeführten Beobachtungen, so sehen wir, dass die Resultate ausserordentlich unbefriedigend sind. Die Temperatur sank entweder nur um wenige Zehntel eines Grades oder sie stieg sogar noch an. Nur ein Mal sehen wir eine Herabsetzung der Temperatur von 39,0° auf 38,4°, also nur um 0,6°. Ein anderes Mal eine Steigerung der Temperatur innerhalb 4 Stunden von 38,8° auf 40°, also ein erheblicher Anstieg. Vergleichen wir nun den Temperaturverlauf bei den Kranken nach der Anwendung des Phesins mit dem Temperaturverlauf bei gesunden Kranken ohne Darreichung des Präparates, so sehen wir gar keinen erheblichen Unterschied zwischen den Teroperatur-Curven. Also es ist keine bemerkbare antipyretische Wirkung des Phesins vorhanden, sodass dieses als Grundpräparat — das Phenacetin — nicht ersetzen kann.

Wir stimmen deshalb vollkommen mit Lentz und Tendlau überein, dass das Phenacetin durch Sulfonirung mit seiner [illegible] antipyretischen Wirksamkeit verloren hat.

Am Schlusse dieser Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Professor Dr. Senator für die [illegible] Ueberlassung des Materials meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Zóltan v. Vamossy und B. Fenyvessy, Therapeutisches Monatsheft vom August 1897: „Ueber Phesin und Cosaprin".

Galiner, Aerztliche Rundschau. 1898. No. 16. „Ueber Phesin und Cosaprin bei Influenza".

Lentz und Tendlau, Berliner klin. Wochenschr. 1898. No. 40, S. 881. „Ueber Phesin und Cosaprin".

Rosen, Therapeutische Monatshefte 1899 März, S. 156: „Ueber Phesin und Cosaprin".

Thesen.

I.

Das Phesin kann sein Grundpräparat — das Phenacetin — in Bezug seiner antipyretischen Wirkung nicht ersetzen.

II.

Bei primären luetischen Affectionen der Tonsillen muss man mit der antiluetischen Cur abwarten.

III.

Bei Uterus-Tumoren, welche Kindeskopfgrösse nicht überschreiten, ist die Vaginalexstirpation der Laparatomie vorzuziehen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Balu Balewski, geboren am 25. Juni in Trojan, Bulgarien, erhielt seine wissenschaftliche Vorbildung auf der landwirthschaftlichen Schule zu Rustschuk, das er im Juni 1893 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Er widmete sich dem Studium der Medicin zunächst auf der Universität Halle a./S., dann besuchte er die Universität Breslau. Michaelis 1899 kehrte er nach Halle a./S. zurück.

Ostern 1902 wurde er bei der medicinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin inscribirt. Er bestand hier am 3. Februar 1903 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Professoren und Docenten:

Bramann, Bumm, Bernstein, Dorn, Eberth, Fehling, Frenkel, Franz, Grenaher, Gebhard, Hitzig, Harnack, Hasse, Heilbroner, König, Lesser, Mering, Mehnert, Michaelis, Pett, Roux, Rosin, Senator, Schmidt-Rimpler, Volherd, Wahlen.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, sagt Verfasser an dieser Stelle seinen aufrichtigsten Dank.